



## Niet-technische samenvatting 202014375

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Evaluatie van de therapeutische activiteit van experimentele middelen voor de behandeling van dengue virus
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Middel, experimenteel, virusremmers, dengue

**2 Categorie van het project**

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

**3 Projectbeschrijving**

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Het aantal gevallen van dengue, ook wel knokkelkoorts genoemd, is de afgelopen decennia enorm toegenomen over de wereld. Dengue wordt veroorzaakt door een infectie met het dengue virus (DENV). Er zijn naar schatting 100-400 miljoen DENV-infecties per jaar wereldwijd. Infectie met DENV kan leiden tot symptomen variërend van milde griepachtige symptomen tot koorts die gepaard gaat met ernstige bloedingen (hemorragische koorts), wat uiteindelijk kan leiden tot dengue shock syndroom en overlijden, indien onbehandeld. Er zijn vier verschillende stammen van DENV (serotypen) geïdentificeerd. Infectie met een van de serotypen induceert beschermende afweer tegen dat specifieke serotype, maar biedt geen langdurige bescherming tegen infectie met andere serotypen. Hierdoor is er een grote kans dat een daaropvolgende infectie met een ander DENV-serotype de resulterende ziekte verergert in plaats van vermindert. Dit is een fenomeen dat waarschijnlijk wordt veroorzaakt door niet volledig effectieve antilichamen, en wordt
---	---

“antilichaamafhankelijke versterking (ADE)” genoemd. Elk jaar moeten er wereldwijd ong. 5 miljoen mensen in het ziekenhuis worden opgenomen vanwege ernstige (versterkte) dengue, waarvan 25.000 (voornamelijk kinderen) dodelijke gevallen zijn. Sterker nog, het fenomeen van ADE belemmert de ontwikkeling van vaccins, aangezien een vaccin vaak kan leiden tot productie van antilichamen die de ziekte verergeren via ADE. Als gevolg hiervan zijn alternatieven voor de bestrijding van DENV-infectie, zoals virusremmers (antivirale middelen), nog belangrijker geworden.

Het doel van dit project is om het virusremmende effect van experimentele geneesmiddelen tegen ernstige dengue te bepalen in muizen. Dit zal bepaald worden op basis van de hoeveelheid virus aanwezig in het bloed en in de organen van de dieren, en of de dieren de infectie overleven (dieren met ernstige ziekteverschijnselen worden gedood).

Resultaten van de voorlopige voor-onderzoeken die onder dit protocol zullen worden uitgevoerd, zullen worden gebruikt om verschillende preklinische kandidaten verder te optimaliseren voordat ze in klinische onderzoeken getest worden.

- |   |  |
|---|--|
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Met dit project willen we een bijdrage leveren aan het vinden van middelen die dengue kunnen bestrijden (binnen een aanbod van experimentele middelen).  |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | Er wordt één diersoort gebruikt: de muis.<br>Maximaal zullen er 4400 muizen worden gebruikt.   |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                     | De dieren die geen effectief middel krijgen, of een middel dat niet effectief blijkt te zijn, kunnen ziek worden van de virusinfectie (gewichtsverlies, verminderde activiteit en immobiliteit).   |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?   | Het ongerief wordt ingeschat op matig (49%) of ernstig (51%). Doordat er middelen worden getest die al succesvol zijn gebleken in celkweken en toxicologische studies, verwachten we dat minstens 33% van de dieren volledig beschermd zullen zijn tegen infectie en 33% deels beschermd. Omdat er verschillende handelingen zullen worden verricht met de dieren wordt voor hen de mate van ongerief standaard ingeschat op matig. Waarschijnlijk zal 33% van de dieren niet beschermd zijn door de middelen en deze zullen ernstig ongerief ervaren. Daarnaast zal ook rekening gehouden worden met het ernstig ongerief die de controle groepen zullen ervaren (18% van de dieren), en mede hierdoor zal het uiteindelijke ernstig ongerief ingeschat worden op 51%. Dit betekent dat het percentage voor matig ongerief uiteindelijk 49% is. |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?   | De dieren zullen aan het einde van het experiment worden gedood om het effect van de behandeling op de organen verder te onderzoeken.  |

#### 4 Drie V's

<p>4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Het gaat om een complex proces met interactie tussen het virus, het afweersysteem en orgaanweefsel. Voor dit complexe proces bestaan nog geen proefdiervrije alternatieven.</p>
<p>4.2 <b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>De middelen die getest zullen worden zijn afkomstig uit een unieke bank van chemische verbindingen, en zijn dus nooit eerder getest. Alleen middelen/verbindingen die remmende activiteit hebben vertoond in celkweek en die veilig zijn zullen getest worden in dieren. De middelen worden eerst getest in een experimentele opzet waarin ze voor één na infectie worden toegediend. Alleen de middelen die in deze opzet in minstens de helft van de dieren effectief zijn, zullen getest worden in een experiment waarin de middelen alleen ná infectie toegediend worden. Daarnaast zullen de middelen eerst getest worden tegen DENV serotype 2, en pas als ze in minstens de helft van de dieren effect hebben, zullen de middelen ook tegen de andere serotypes getest worden (DENV-1, 3, en 4).</p>
<p>4.3 <b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.</p>	<p>Experimenten in dieren zullen alleen plaatsvinden indien er tijdens vooronderzoek in celkweek duidelijke aanwijzingen zijn dat het middel de reactie laat zien die wij verwachten. Het diermodel waarvoor gekozen is is de AG129 muis. Dit is een muizenstam die zeer gevoelig is voor het dengue virus omdat het virus zich goed in de organen kan vermenigvuldigen en de dieren het ziektebeeld laten zien.</p>
<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>De dieren worden twee maal dagelijks geobserveerd en dieren die ernstig ongerief ondervinden zullen worden gedood onder verdoving. Hierdoor kan ernstig ongerief zoveel mogelijk beperkt/voorkomen worden. De dieren zullen in groepjes worden gehuisvest met kooiverrijking zodat hun natuurlijke sociale gedrag gestimuleerd blijft. Alle handelingen worden uitgevoerd door ervaren en gecertificeerd personeel.</p>

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 22-10-2021

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen Nee